

UNTERSUCHUNGEN

ÜBER DEN EINFLUSS DES PREDNISOLONS

AUF DAS YOSHIDA-SARKOM DER RATTE

von

GUNDOLF KÖHLER

1962

UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN EINFLUSS DES PREDNISOLONS
AUF DAS YOSHIDA-SARKOM DER RATTE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

GUNDOLF KÖHLER

aus Siegen

MAINZ

1962



Dekan: Professor Dr. Bredt
Referent: Privatdozent Dr. Haas
Korreferent: Professor Dr. Leicher
Tag der mündl. Prüfung: 14. November 1962

GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

MEINER BRAUT RENATE

IN LIEBE UND DANKBARKEIT

GEWIDMET

INHALT

- I. Einleitung und Problemstellung
- II. Die klinische Verwendung von Cortison bei malignen Tumoren
- III. Bisher vorliegende tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Cortison auf Tiertumoren
 1. Wie wirkt Cortison auf die Angehrate von Implantationstumoren?
 2. Wie wirkt Cortison auf schon bestehende heterologe Tiertumoren?
 3. Wie wirkt Cortison auf die durch ein Kanzerogen erzeugten Tiertumoren?
 4. Wie wirkt Cortison auf schon bestehende homologe Tiertumoren?
 5. Wie wirken die Corticosteroide auf die Metastasierungshäufigkeit von Tiertumoren?
 6. Ist die Wirkung von Cortison dosisabhängig?
- IV. Eigene Untersuchungen
 1. Material und Methode
 2. Versuchsergebnisse
 3. Diskussion der Versuchsergebnisse
- V. Zusammenfassung
- VI. Literatur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Das Karzinom rangiert unter den Todesfällen bei Völkern westlicher Zivilisation an zweiter und bei den Menschen zwischen 45 und 65 Jahren sogar an erster Stelle (Stich, Bauer (38)). In gleichem Maße, wie andere Erkrankungen (z. B. die Tuberkulose) dank neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse an Zahl und Bösartigkeit abnehmen, steigt die Häufigkeit des Befalls an malignen Tumoren.

So vielfältig auch heute die Versuche sind, die malignen Geschwülste neben chirurgischen, radiologischen Behandlungsmaßnahmen auch medikamentös zu beeinflussen, so wenig ist es bisher gelungen, auf chemotherapeutischem Wege ein Karzinom zu heilen. Andererseits aber dürfen die ermunternden Ergebnisse der cytostatischen Tumorbeeinflussung und der Hormonbehandlung bösartiger Geschwülste nicht übersehen werden. So ist schon seit längerer Zeit die Hormonbehandlung bei den hormonabhängigen Karzinomen, wie dem Mamma- und Prostatakarzinom, bekannt. Diese Hormontherapie besteht einerseits in der Ausschaltung von Hormondrüsen, der Hypophyse und der Ovarien bzw. der Nebenniere, andererseits in der Gabe von gegengeschlechtlichen Hormonen, also von Follikelhormon bei den Prostatakarzinomen und von androgenen Hormonen bei fortgeschrittenen Mammakarzinomen.

Im Jahre 1936 wurde das Nebennierenrindenhormon Cortison von Reichstein chemisch dargestellt und später durch Sarret erstmals synthetisiert. Seine Bedeutung jedoch blieb nahezu ein Jahrzehnt eine rein theoretische. Die von der Nebenniere produzierten Wirkstoffe sind Steroide, die chemisch den Sexualhormonen verwandt sind. Nach den vorwiegenden Wirkungen unterscheidet man Mineralocorticoide und Glukocorticoide. Zu letzteren gehören Cortison (Compound E) und Cortisol (Compound F - Hydrocortison). Hydrocortison unterscheidet sich chemisch von Cortison nur durch ein Wasserstoffatom in Stellung 11.

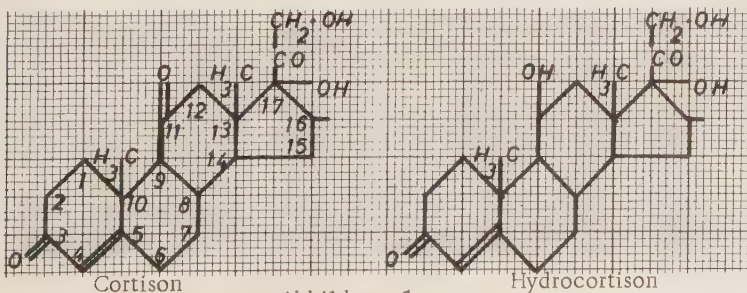


Abbildung 1

Nachdem Menkin 1942 tierexperimentelle Beiträge zur Aufklärung der antiphlogistischen Wirkungsweise der zentralen (ACTH = adrenocorticotropes Hormon) und peripheren (Cortison + Cortisol bzw. Compound E + Compound F) antireaktiven Hormone geliefert hatte, erschlossen Hench, Kendall u. a. der klinischen ACTH- und Cortisontherapie weite Indikationsgebiete aller Fachrichtungen. Die antiexsudativen, antiallergischen und antophlogistischen Effekte dieser Hormone fanden zunächst Anwendung in den Bereichen rheumatischer Erkrankungen sowie der Allergosen. Spätere Untersuchungen über die entzündungshemmende, antitoxische Wirkung der Glukocorticoide legten dar, daß mit der hormonellen Beeinflussung des Entzündungsgeschehens bei bakteriellen Infektionen lokaler und generalisierter Art hervorragende Erfolge zu erzielen waren (22, 34, 40).

Relativ spät erst beginnen die Cortisone auch bei der Behandlung Krebskranker eine Rolle zu spielen. In der ausländischen Literatur wurden schmerzlindernde Wirkung, Besserung des Allgemeinbefindens, Remission der Metastasen und Verlängerung der Überlebenszeit beschrieben, während im deutschen Schrifttum entsprechende Hinweise zunächst noch selten waren.

Die Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, durch tierexperimentelle Untersuchungen zur Lösung des Problems der Corticosteroidanwendung in der Klinik der Tumoren beizutragen.

II. DIE KLINISCHE VERWENDUNG VON CORTISON BEI MALIGNEN TUMOREN

Ähnlich den Erfolgen, wie sie durch die Wirkung gegengeschlechtlicher Hormone bei Mamma- und Prostatakarzinomen erzielt werden, schreibt Selye (34) dem ACTH und dem Cortison einen wachstumshemmenden Effekt bei der Behandlung des Lympho- und Retothelsarkoms zu. Auch von G. E. Gorsuch (13) wird von einem Retikulumzellsarkom berichtet mit vorwiegender Hautmanifestation, bei dem nach erfolglos angewendeter Röntgentherapie eine Behandlung mit Prednison in Dosen zu 50 mg täglich zunächst erfolgreich zur Anwendung kam. Schon nach 5 Tagen wurde eine Rückbildung der braun pigmentierten Knoten bemerkt, und 3 Wochen nach Beginn der Steroidtherapie fand sich bei der genauen histologischen Untersuchung der Probeexcision keinerlei Anhalt mehr für das Vorliegen eines Retikulumzellsarkoms. Die Prednisonodosi wurde daraufhin auf 15 mg pro die reduziert und schließlich ganz abgesetzt. Jedoch 10 Tage nach Beendigung der Corticosteroidtherapie traten erneut jene braunen Knoten vornehmlich auf der Kopfhaut auf und ver-

mehrten und vergrößerten sich rasch. Leber und Milz waren vergrößert, und selbst hohe Prednison Dosen konnten jetzt keine Rückbildung mehr erzielen.

Von Becker u. M. (6) wird - gestützt auf die Untersuchungen von Sel - ye (34) - ein Versuch der ACTH- und Cortisonbehandlung lymphoretikulärer Tumoren, allerdings nur als Ergänzung zu Operation und Strahlenbehandlung, als wertvoll angesehen. Ein wachstumshemmender Effekt der Nebennierenrindenhormone auf andere bösartige Geschwülste, insbesondere auf Karzinome, wird verneint. Die Autoren sehen den Wert einer zusätzlichen Cortisontherapie maligner Tumoren in der Tatsache, daß die Anwendung energiereicher Strahlen als "Stressor" wirkt und somit die Auslösung eines allgemeinen "Anpassungssyndroms" bewirkt. Durch die Zufuhr exogenen Cortisons soll die durch die Strahlenapplikation in erhöhtem Maße beanspruchte Nebennierenrinde entlastet werden. Neben der Ausschaltung entzündlicher Reaktionen beruht der günstige Cortisoneffekt auf einer Entgiftung der Bestrahlungstoxine und einer Rückbildung des lokalen Strahlenödems, wodurch die Radiotherapie ungehindert bis zur vollen Dosis durchgeführt werden kann. Schließlich sahen die Autoren unter Cortison auch ein rasches Abstoßen von Strahlennekrosen und eine wesentlich beschleunigtere Reinigung der operativen Wundhöhlen.

Kallenbach (20) kommt aufgrund tierexperimenteller Erfahrungen zu der Ansicht, daß eine länger andauernde und höher dosierte Cortisonbehandlung bei Patienten mit solchen Tumoren, die noch eine Aussicht auf Dauerheilung haben, nicht gerechtfertigt sei, da infolge Unterdrückung körpereigener Abwehrvorgänge durch Cortison eine Ansiedlung von Geschwulstembolien in Form von Fernmetastasen begünstigt würde. Auch bei der Behandlung incurabler, hormonabhängiger Malignome mit Cortison sieht Kallenbach (20) die Cortisontherapie lediglich als eine symptomatische Behandlungsmaßnahme, deren Erfolg auf einer Entzündungen hemmenden, schmerzlindernden und euphorisierenden Wirkung beruht. Das Kleiner- und Weicherwerden der Tumoren unter der Behandlung mit Corticoiden wird von dem Autor auf den Wegfall der Begleitentzündung zurückgeführt. Die Frage einer etwaigen lebensverlängernden Wirkung einer Cortisonbehandlung tumortragender Patienten ist schon vorher von Kallenbach (19) auf tierexperimentellem Wege zu klären versucht worden. Statistisch bedeutende Ergebnisse wurden jedoch nicht erzielt. Eine eventuelle Verlängerung der Überlebenszeit incurabler Krebskranker dürfte mit den schon erwähnten Cortisoneffekten zu erklären sein. Eine direkte Tumorchemmung durch Cortison hingegen wird für unmöglich gehalten.

Auch E. Anglesio und A. M. Pelocchino (1) beschäftigen sich mit der Frage, welcher Art der Erfolg einer Cortisontherapie bei tumortragenden Patienten sei. 30 Patienten mit malignen Neoplasmen, sowohl vom sarkomatösen als auch vom karzinomatösen Typus, erhielten Cortison in täglichen Dosen von 30 bis 100 mg für eine Dauer von 30 Tagen. Einige Patienten erlangten örtliche oder allgemeine Besserung, wogegen andere aus der Cortisontherapie keinen Nutzen zogen. Der Ausdruck "allgemeine Besserung" bezieht sich auf eine Beherrschung der Toxikose, Absinken des Fiebers, Verbesserung des Appetits und auf eine Gewichtszunahme. Während der Cortisontherapie entwickelten sich bei einer Patientin mit einem ovariellen Adenokarzinom und bei drei Patienten mit anderen Karzinomtypen Metastasen. Die Autoren beschreiben eine dreifache Wirkung des Cortisons auf maligne Tumoren:

- 1.) Die Gabe von Cortison begründet eine Besserung des Allgemeinbefindens durch Antistress- und Intoxikationswirkung.
- 2.) Cortison übt eine direkte Wirkung auf den Tumor und auf den "Nährboden" aus, durch möglicherweise antimitotische, antianabolische, anti-phlogistische und antiallergische Effekte. Diese Wirkung reduziert oder blockiert die Entwicklung des Tumors auf einer bestimmten Stufe seines Wachstums. Jedoch scheint Cortison auch die Abwehrkraft des Bindegewebes zu schwächen und die verschiedenen Zellelemente und enzymatischen Aktivitäten zu blockieren. Während dieser ungünstigen Phase der Cortisoneinwirkung beginnen sich die Tumorzellen wieder zu vermehren, die alten Ruhezellen werden reaktiviert, und der existierende Tumor nimmt an Größe zu.
3. . Der dritte Effekt des Cortisons ist auf das endokrine System gerichtet, indem die Produktion von Corticotropin (ACTH) und von somatotropen Hormonen (STH) blockiert wird.

Wenn auch Anglesio und Pelocchino (1) eine direkte Beeinflussung der Tumoren durch Cortison für möglich halten, so geben die Autoren doch zu bedenken, daß die oben erwähnten Wirkungen des Cortisons bei den einzelnen Patienten nicht voraussagbar seien. Die Reaktion des Organismus auf die Cortisonmedikation wird nämlich bestimmt durch die verschiedenen Reaktionen der einzelnen Gewebe und ist abhängig von dem Zeitpunkt der Cortisonapplikation sowie von dem noch ungeklärten Verhalten der Tumorzellen.

A. G. Jessiman, D. D. Matson und F. D. Moore (18) berichten über die Hypophysektomie bei der Behandlung von Mammakarzinomen. Die Operation fand unter Cortison- und 17-Hydrocorticosteron-Vorbehandlung sowie Corti-

son-, Na-Diphenylhydantoin- und Thyroidhormonnachbehandlung statt. Es konnten Schmerzlinderung, Appetit- und Gewichtszunahme, Besserung der Psyche und des Röntgenbildes bei Knochenmetastasen mit Überlebenszeitverlängerung bis zu drei Jahren beobachtet werden. Cortison- und Prednisonanwendung ohne vorhergegangene Hypophysektomie zeigten jedoch keinerlei Erfolg.

Henry L. Lemon (25) behandelt in seiner Arbeit die Prednisontherapie bei vorgeschrittenen Mammakarzinomen aufgrund der antiöstrogenen Wirkung des Cortisons und seiner Derivate. Voraussetzung für den Erfolg der Steroidbehandlung sei die Ovariectomie, falls die Patientinnen weniger als 65 Jahre alt sind, da Cortison und seine Derivate neben der Erzeugung einer schweren Nebennierenrindenatrophie - infolge Hemmung der ACTH-Sekretion - gleichzeitig die Ovarien durch Vermehrung der Exkretion follikelstimulierenden Hormone beeinflussen. Der therapeutische Nutzen des Cortisons als antiöstrogenes Mittel bei Mammakarzinomen wird auch durch seine partielle Umwandlung in androgene und möglicherweise östrogene Substanzen beeinträchtigt, wenn die Dosis 100 mg pro Tag überschreitet.

W. Siegenthaler, G. Keiser und H. U. Zollinger (37) bejahen die Anwendung von Cortison, Prednison und Prednisolon bei an akuter Leukämie, Sarkomen des lymphoretikulären Systems und Lymphogranulomatose erkrankten Patienten. Auch von Heilmayer (16) wird bei multipler Lokalisation der Lymphogranulomatose eine kombinierte Behandlung mit Stickstofflost und Nebennierenrindenhormonen befürwortet.

D. Buttenberg (9) schließlich beobachtete bei einer mit Exstirpation, Strahlenapplikation und Prednisondosis von 15 mg täglich kombinierten Behandlung von Ovarialkarzinomen eine Verlängerung der Überlebenszeit von 10 auf 13 Monate.

Faßt man die bisher veröffentlichten Beobachtungen über die Cortisonanwendung in der Klinik der malignen Tumoren zusammen, so läßt sich sagen, daß Cortison zur Abschirmung des Organismus gegen eine Allgemeinschädigung durch die tumorgezielte Therapie (z.B. Strahlenapplikation) dient. Ferner vermögen die Corticosteroide durch ihre antipyretische, entzündungshemmende, antiexsudative, antiallergische, euphorisierende und analgetische Wirkung eine gewisse Besserung des Allgemeinbefindens Tumorkranker hervorzurufen. Schließlich sind durch die antiöstrogene Wirkung des Cortisons - nach vorausgegangener Ovariectomie - in der endokrinen Hormontherapie gewisse Erfolge zu erzielen, wenn es sich um die Behandlung der Mammakarzinome handelt.

Wenn auch Anglesio und Pelocchino (1) eine direkte Beeinflussung der Tumoren durch Cortison im Sinne einer Geschwulsthemmung für möglich halten, so steht demgegenüber die durch Cortison verursachte Schwächung der Abwehrkraft des Bindegewebes mit Blockade der verschiedenen Zellelemente und der enzymatischen Aktivitäten. Auch die mögliche Gefahr einer durch Cortison begünstigten Ansiedlung von Geschwulstembolien (Kallenbach (20)) mahnt zu einer gewissen Vorsicht bei der Cortisontherapie maligner Tumoren, zumal dann, wenn es sich um chirurgisch oder radiologisch curabel erscheinende Geschwülste handelt.

III. BISHER VORLIEGENDE TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG VON CORTISON AUF TIERTUMOREN

Mannigfaltig sind die tierexperimentellen Untersuchungen, die zur Klärung der Frage, welcher Art die Beeinflussung maligner Tumoren durch Cortison ist, unternommen worden sind. Dabei lassen sich einige Fragestellungen herauskristallisieren, die nachfolgend im einzelnen besprochen werden sollen.

1. Wie wirkt Cortison auf die Angehrate von Implantationstumoren?

Aus den von H. Toolan (41) durchgeführten Untersuchungen über die Heterotransplantation von menschlichen Tumoren auf Ratten und Hamster ersehen wir, daß Cortison einen signifikanten fördernden Einfluß auf das Angehen der verschiedensten menschlichen Tumoren besitzt. Dabei wurde die Cortisonbehandlung zusätzlich zu einer Röntgenbestrahlung der Tiere verwendet. Beobachtet wurde ein 90%iges Angehen der Tumoren bei Tieren, die röntgenbestrahlt und cortisonbehandelt waren, gegenüber einer nur 50%igen Angehrate bei nur röntgenbestrahlten Tieren. Von 18 nichtbestrahlten, aber mit Cortison behandelten Tieren gingen bei 17 Tieren implantierte Tumoren an, während bei den unbehandelten Kontrollen die versuchte Tumorimplantation erfolglos war.

Zu gleichen Ergebnissen kamen Parkon, Babes und Petrea (29), die die Abhängigkeit heterologer Tumortransplantationen bei der Ratte von dem Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens, dem Thyroxin, dem Follikulin und dem Cortison prüften. Bei den mit Cortison behandelten Tieren gelang es, ein Myxom, ein rectales Adenokarzinom, ein Mammakarzinom, ein Magenkarzinom und zwei Cervixkarzinome zu züchten, während bei der Applikation der anderen Hormone das implantierte Tumormaterial nicht anging.

Mathe und Bernhard (27) verglichen in ihren Untersuchungen unter anderem die Wirkung von Röntgenbestrahlung und Cortisonbehandlung auf Tiere, denen man eine Mischung von Tumorgewebe und Milzhomogenisat einer an Leukämie 1210 erkrankten Maus injiziert hatte. Die Tumoren entwickelten sich in den mit Cortison behandelten Tieren in qualitativer und quantitativer Hinsicht besser, und sie konnten mehrere Male auf Hamster und auf Mäuse retransplantiert werden, die in gleicher Weise mit Cortison behandelt worden waren.

Ahlström und Stormby (3) stellten fest, daß einer Übertragung von Ehrlich-Mäuse-Ascites-Karzinom auf Hamster bald das Auftreten von cytotoxischen Antikörpern mit Wachstumshemmung und Absterben des Krebsmaterials folgte. Bei den cortisonbehandelten Hamstern beobachteten die Autoren drei Tage nach der Überimpfung des Ehrlich-Mäuse-Ascites-Karzinom eine wesentlich geringere Ausbeute an Krebszellen als bei den nichtbehandelten Tieren, das heißt also, eine anfängliche Hemmung des Angehens und des Wachsens des Krebses durch Hydrocortison. Besonders bei den hydrocortisonbehandelten Männchen wurde eine geringere Menge Ascitesflüssigkeit gefunden als bei den unbehandelten Tieren. Nach sechs Tagen jedoch waren die Krebszellen in den Kontrolltieren fast vollständig zurückgegangen, während sich sowohl die Krebszellen wie auch die Ascitesflüssigkeit in den cortisonbehandelten Tieren ständig vermehrten.

Auch Buttler u. M. (10) sahen nicht nur eine Steigerung der Angehrate, sondern überhaupt erst die Möglichkeit des Angehens von auf Hamster, Ratten und Mäuse transplantierten menschlichen Sarkomen durch Cortison und ACTH. Aus ihren Untersuchungen geht hervor, daß bei Hamstern eine geringere Hormondosierung als bei Ratten und Mäusen (vierfache Menge) ein Angehen heterotransplantiert Tumoren ermöglicht. Tägliche Injektionen des adrenocorticotropen Hormons ACTH beeinflussten ebenfalls das Wachsen der Sarkome, sowohl bei normalen wie auch bei hypophysektomierten Tieren, während ein wachstumsfördernder Effekt bei nebennierenlosen Tieren ausblieb. Cortison zeigte dagegen bei normalen, hypophysektomierten und adrenaletomierten Tieren eine wachstumsbegünstigende Wirkung auf das transplantierte menschliche Sarkom. Bezeichnenderweise ging das Sarkom nur bei den Tieren an, in denen sich das normale Nebennierengewicht von etwa 12 mg durch die ACTH-Einwirkung auf das dreifache Gewicht des Normalen gesteigert hatte.

H. Bielka (8), K. Lapis und L. Németh (24) zeigen in ihren Untersuchungen, in welcher signifikanter Weise die Ausbildung von multiplen Impf-

tumoren nach intravenöser Transplantation einer Tumorzellsuspension durch Cortison intensiviert wird. Der Prozentsatz der metastasenpositiven Tiere war bei gleichzeitiger Cortisonapplikation um 30% höher als bei den unbehandelten Kontrolltieren (Bielka (8)).

Die vorerwähnten Untersuchungsergebnisse lassen übereinstimmend erkennen, daß bei der Heterotransplantation ein Angehen der Tumoren durch Cortison und seine Derivate begünstigt, ja sogar teilweise erst ermöglicht wird.

Wesentlich schwieriger kann aufgrund der uns zur Verfügung stehenden Literatur eine Aussage über den Cortisoneffekt bei der Transplantation homologer Tiertumoren gemacht werden, da auch ohne irgendeine Vorbehandlung der Tiere zumeist eine sehr hohe Angehrate bei homologer Tumortransplantation zu beobachten ist. Darüber hinaus ist die immunbiologische Resistenz des Organismus gegen homolog transplantiertes Gewebe ohnehin so gering, daß eine eventuelle Resistenzminderung durch Cortison kaum zu statistisch verwertbaren Ergebnissen führen könnte. Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen kommt auch den Beobachtungen Kallenbachs (19) keine unbedingte Beweiskraft zu, zumal sie nicht reproduzierbar waren. Der Autor fand, daß die Angehrate eines Yoshida-Sarkoms bei cortisonbehandelten weiblichen Ratten 83,3%, bei den männlichen Tieren 89,9% und bei den Kontrollen 60% betrug. In einer zweiten Versuchsserie unter den gleichen Bedingungen hingegen betrug die Angehrate bei allen Tiergruppen 90%.

Wegen der Übersichtlichkeit wurde im Vorhergehenden nur die Beeinflussung der Angehrate verschiedener transplanterter Tumoren durch Cortison abgehandelt und hiervon die Cortisonwirkung auf das Wachstum schon bestehender Tumoren getrennt.

TABELLE 1 : Cortisonbeeinflussung der Angehrate von Implantationstumoren

Autoren	Tierart	Tumor	Cortisondosierung	Beobachtete Wirkung
H. Toolan (41)	Ratten Hamster	menschl. Tumor heterolog	4 x 132 mg/kg 1 x 132 mg/kg	Förderung
Parkon u. M. (29)	Hamster	menschl. Krebs heterolog	keine Angaben	Förderung
Mathe u. M. (27)	Hamster	Leukämie 1210 d. Maus, heterolog	alle 5 Tg. 25 mg/kg bzw. 50 mg/kg	Förderung
Ahlström, Stormby (3)	Hamster	Ehrl.- Ascit.- Mäu- se-Karz. heterol.	16, 7 mg/kg vor d. Transpl., dann 33, 4 mg/kg tägl.	3 Tg. nach d. Transpl. Hemmung, dann Förderung
Buttler u. M. (10)	Hamster, Mäuse u. Ratten	menschl. Sarkome, heterolog	keine Angaben	Förderung
Bielka (8)	Mäuse	Ehrl.- Ascit.- Mäu- se-Karz. homolo- g i. v. injiziert	25 mg/kg tägl.	Förderung
Lapis, Németh (24)	keine Angaben	Guérin T 108 Karz. d. Ratte	keine Angaben	Förderung
Kallenbach (19)	Ratten	Yoshida-Sarkom, homolog	5 mg/kg tägl.	I. Serie: Förderung II. Serie: Kein Unter- sch. gegenüber Kontr.

2. Wie wirkt Cortison auf schon bestehende heterologe Tiertumoren?

Im Rahmen der Tumorforschung ist die Übertragung menschlicher Tumoren auf Tiere sehr bedeutsam. Ein Angehen und mehrtägliches Proliferieren dieser Heterotransplantate setzt jedoch eine immunbiologische Resistentminderung gegen artfremdes Gewebe voraus. Man fand zunächst, daß durch eine Vorbehandlung mit Röntgenstrahlen diese Unterdrückung der natürlichen Immunität der Tiere erreicht wurde. Als nun auch die Steroidhormone in diese Untersuchungen miteinbezogen wurden, ergaben sich deutliche Erfolge beim Züchten heterologen Tumorgewebes in Tieren. Während wir die cortisonbedingte Erhöhung der Angehrate experimenteller Tumoren bereits erörtert haben, soll nachstehend die Beeinflussung schon bestehender heterologer Tumoren durch Cortison abgehandelt werden.

Eines der Probleme bei der Erforschung heterotransplantierte Tumoren waren die Schwierigkeiten ihrer serienmäßigen Züchtung, da die Tumoren auch in röntgenbestrahlten Tieren nur für eine verhältnismäßig kurze Periode lebensfähig blieben. Die Tumorzellen konnten sich in den einzelnen Generationen nicht so vervielfältigen wie es notwendig gewesen wäre, um den bei der Übertragung nicht zu vermeidenden Verlust an Tumorzellen auszugleichen. Eine weitere Schwierigkeit war die Hyalinisierung des Stromas, welches in den röntgenbestrahlten Tieren von Generation zu Generation mit dem Tumor übertragen wurde. Es ging nicht zugrunde, und es wurde auch nicht - wie sonst üblich - von dem neuen Wirtsstroma ersetzt, sondern es überlebte in schlechter Verfassung und führte dazu, die Tumorzellen zu ersticken und das Einwachsen von neuem Stützgewebe und damit die Vaskularisierung zu verhindern.

Davon ausgehend untersuchte H. Toolan (41) nun die Möglichkeit einer cortisonbedingten eventuellen Förderung der serienmäßigen Übertragung menschlicher Tumoren auf Ratten. Wie schon erwähnt, zeigte sich bei der Autopsie der Versuchstiere 10 bis 13 Tage nach der Transplantation der menschlichen Neoplasmen, daß in 50% der nur bestrahlten Tiere, in 90% der cortisonbehandelten und bestrahlten Tiere und in annähernd 90% der nur cortisonbehandelten Tiere Tumoren wuchsen, während in den unbehandelten Kontrolltieren der Tumor nicht anging. Für die Möglichkeit einer serienmäßigen Tumorübertragung jedoch war weniger eine gesteigerte Angehrate als vielmehr eine verbesserte Weiterentwicklung der transplantierten Tumoren von Bedeutung. So ergab die mikroskopische Untersuchung, daß die Tumoren in den cortisonbehandelten Wirtstieren einheitlich größer und kräftiger waren als in den nur bestrahlten Tieren. Es war also anzunehmen, daß diese Transplantate länger

überleben würden als nur 12 bis 14 Tage, eine für ein maximales Wachstum in röntgenbestrahlten Tieren als optimal angesehene Periode. Demgemäß wurden bei weiteren Untersuchungen die Tiere erst 14 bis 20 Tage nach der Transplantation getötet, und man untersuchte auch dann mikroskopisch das implantierte Material. Wie zu erwarten, war zu diesem Zeitpunkt nur ein vergleichsweise kleiner Prozentsatz der Tumoren in den röntgenbestrahlten Tieren in einem guten Zustand (11 von 56). In den cortisonbehandelten Tieren jedoch, bestrahlt oder nichtbestrahlt, wurde in 88% der Fälle ein fortschreitendes Tumorstadium gefunden. Bei den unbehandelten Kontrolltieren war kein Tumorgewebe nachweisbar. Durch eine zusätzliche Cortisoninjektion konnte das Wachstum der Tumoren selbst noch nach 28 bis 30 Tagen angeregt werden, während anderenfalls Regressionerscheinungen und Tod der Tumorzellen eintraten.

Schon früher war von Foley und Silverstein (11) die Wirkung von Cortisolacetat auf das Wachstum des C3H-Mäuse-Lymphosarkoms in CF₁-Mäusen untersucht worden. Es war bekannt, daß transplantierte Spindelzellsarkome bei Mäusen der Rasse, in der sie entstanden waren, fortschreitend wuchsen und zum Tod der Versuchstiere führten. Wurden sie jedoch auf Mäuse einer anderen genetischen Konstitution transplantiert, so wuchsen die Tumoren nur für kurze Zeit und bildeten sich dann zurück. Bei der Prüfung auf das Tumorstadium ergab sich, daß das in andersrassige cortisonbehandelte Mäuse transplantierte Lymphosarkom fortschreitend wuchs und zwischen dem 21. und 25. Tag nach der Tumortransplantation zum Tod der Versuchstiere führte. Die auf unbehandelte Mäuse transplantierten Tumoren hingegen wuchsen bis zur zweiten Woche nach der Überimpfung, fielen dann jedoch einer schnellen Regression anheim.

Auch von T. Kuwata, Y. Yasumura und M. Kanisawa (23) konnte der das Tumorstadium fördernde Cortisoneffekt bei heterologer Geschwulsttransplantationen bestätigt werden.

Ebenso kamen Buttler u. M. (10) zu dem Ergebnis, daß Cortison - und bei nichtadrenalektomierten Tieren auch ACTH - das Wachsen der heterotransplantierten menschlichen Sarkome in Ratten, Hamstern und Mäusen fördernd beeinflusst.

Neben der im Vorstehenden schon erwähnten Erhöhung der Angehrate fanden Mathe und Bernhard (27) auch eine cortisonbedingte Förderung heterolog transplantierten Tumoren. Sie transplantierten Milz- und Tumorgewebe einer an Leukämie 1210 erkrankten Maus auf Hamster und erhielten durch

Cortison eine über mehrere Generationen transplantierbare Geschwulst.

Hinsichtlich der von Ahlström und Stormby (3) gefundenen fördernden Cortisonwirkung bei der Transplantation von Ehrlich-Mäuse-Ascites-Karzinom auf Hamster nach vorübergehender anfänglicher Hemmung sei auf den Abschnitt 1 verwiesen.

3. Wie wirkt Cortison auf die durch ein Kanzerogen erzeugten Tiertumoren?

Sulzberger, Hermann et al. (39) beschreiben, wie durch Cortisonbehandlung das sich nach Methylcholanthrentropfung (MC) entwickelnde Erythem verringert und die Desquamation um durchschnittlich 4 Tage verzögert wurde. Gleichzeitig jedoch wurde die Zahl der Tiere, bei denen sich innerhalb von 15 Wochen maligne Tumoren entwickelten, deutlich durch die wiederholte Cortisonbehandlung erhöht.

H. Rosenkilde und H. Küchenmeister (31) verwendeten in ihren Experimenten Kaninchen, bei denen sie durch Pinselung mit 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthrazen (DMBA) einen Tumor erzeugten, der histologisch alle Merkmale eines Spinalioms aufwies. Bei den mit Cortison behandelten Tieren war eine deutlich schnellere Entwicklung der Tumoren zu beobachten als bei den unbehandelten Tieren. Außerdem bildeten sich bei den mit Cortison behandelten Kaninchen an mehreren der gepinselten Hautabschnitte maligne Tumoren, während bei den Kontrolltieren stets nur ein Tumor auftrat.

Die Tatsache, daß mit dem Alterungsprozeß vermehrt maligne Tumoren auftreten bzw. sich aus vorhandenen Epithelzellschädigungen vermehrt Malignome entwickeln und die durch den Alterungsprozeß bewirkte Störung der Homöostase, das heißt des Gleichstandes der Hormone mit Überwiegen der hypophysären Hormone und des Cortisons, veranlaßten A. Schnitzer (32), Cortison auf seine eventuelle krebssaktivierende Wirkung hin zu prüfen. Schnitzer führte eine Destruktion bestimmter Mäusehautpartien durch Tropfung mit DMBA bis zur massiven Entzündung und Erosion herbei. Es zeigte sich, daß es bei 72% der cortisonbehandelten Tiere zu Karzinomentwicklung kam, wogegen sich nur bei 41% der Kontrollen maligne Tumoren entwickelten.

In einer anderen Arbeit beschreibt Schnitzer (33) wie sich auf der Kaninchenhaut nach DMBA-Pinselung nach 6 bis 8 Wochen linsen- bis erbsgroße Akanthopapillome entwickelten, die während der folgenden Monate stationär blieben, ja sogar Rückbildungserscheinungen zeigten. Als einigen dieser Tiere dann

TABELLE 2: Cortisonbeeinflussung heterologer Tiertumoren

Autoren	Tierart	Tumor	Cortisondosierung	Beobachtete Wirkung
H. Toolan (41)	Ratten	menschliche Tumoren	4 x 132 mg/kg	Förderung
	Hamster		4 x 66 mg/kg + Rö.	
Foley, Silverstein (11)	CF ₁ -Mäuse	C3H-Mäuse-Lymphosarkom	1 x 132 mg/kg	
			1 x 66 mg/kg + Rö.	
Kuwata u. M. (23)	Ratten	menschl. Tum. u. Fructose-Sarkom	10 x 40 mg/kg	Förderung
	Mäuse		62,5 mg/kg) alle 4 Tage 125 mg/kg)	
Buttler u. M. (10)	Hamster, Ratten u. Mäuse	menschliche Sarkome	keine Angaben	Förderung
Mathe, Bernhard (27)	Hamster	Leukämie 1210 d. Maus	alle 5 Tage 25 mg/kg bzw. 50 mg/kg	Förderung

Hydrocortison subkutan injiziert wurde, vergrößerten sich einzelne Tumoren bis zu Kleinnußgröße. Durch die histologische Untersuchung wurde bei diesen cortisonbehandelten Tieren eine massive karzinomatöse Durchwanderung des Bindegewebes offenbar.

L. Zachariae und G. Asboe-Hansen (42) dagegen geben an, daß Hydrocortison, örtlich in das Bindegewebe chemisch induzierter praekanzeroser Hautpapillome injiziert, einen kompletten Rückgang bei 95% der männlichen Mäuse und bei 65% der weiblichen Mäuse hervorrief. Die korrespondierenden Werte bei den Kontrollen waren 48% bei den Männchen und 6% bei den Weibchen. In einer weiteren Versuchsserie wurde mit den lokalen Cortisoninjektionen erst begonnen, nachdem die Hauttumoren alle Zeichen einer malignen Entartung aufwiesen. In der Kontrollgruppe stieg die Zahl der wachsenden Tumoren tragenden Mäuse von der 2. bis zur 24. Woche regelmäßig an. Ebenso wuchs beständig die Zahl der toten Mäuse. Bei den Cortisontieren dagegen hatte sich die Zahl der Tiere mit großen Tumoren bis zur 8. Woche beträchtlich verringert. Dieser die Tumorentwicklung hemmende Effekt des Cortisons hatte jedoch in der 11. Woche ein Ende, und das Tumorstadium nahm trotz der Cortisonbehandlung rapide zu.

Zum Schluß seien noch die in der Arbeit von Rosenkilde, Küchmeister u. a. (31) zitierten Autoren Baserga-Shubik, Engelbreth-Holm und Asboe-Hansen (5) sowie Ghadially und Green (12) erwähnt, die bei den durch MC und DMBA erzeugten Tumoren eine Hemmung des Tumorstadiums unter Cortisonapplikation sahen.

Die vorerwähnten und sich widersprechenden Ergebnisse lassen sich vielleicht durch Unterschiede in der Cortisondosierung und -verabreichung erklären.

4. Wie wirkt Cortison auf schon bestehende homologe Tiertumoren?

Während bei den heterologen Tumortransplantationen von einem die Angehänge und das Tumorstadium eindeutig fördernden Cortisoneffekt gesprochen werden kann, kam man bei den Untersuchungen über den Cortisoneffekt auf homolog transplantierte Tumoren zu anderen und nicht in gleicher Weise übereinstimmenden Ergebnissen.

W. Antopol, S. Glaubach und S. Graff (2) behandelten Mäuse, denen sie das Karzinom 755 implantiert hatten, mit Cortison und fanden am 28. Tag nach der Implantation eine signifikante Hemmung der Tumorentwicklung. Das durchschnittliche Tumorgewicht bei den unbehandelten Kontrollen

TABELLE 3: Wirkung von Cortison auf Induktionstumoren

Autoren	Tierart	Kanzerogen Art	Dosierung	Cortison- dosierung	Beobachtete Wirkung
Sulzberger u. M. (39)	Mäuse	MC	1) 0, 6% in Benzol 3x wöchentlich 2) 0, 3% in Carbo- wax 3x wöchentlich	25 mg/kg 3x wöchentlich subkutan	Förderung
Rosenkild u. M. (31)	Kaninchen	DMBA	1% - Lösung in Benzol 3x wöchentlich	3, 57 mg/kg 2x wöchentlich. s. c.	Förderung
Schnitzer (32)	Mäuse	DMBA	50 3x wöchentlich	1, 5 mg/kg 3x wöchentlich. s. c.	Förderung
Schnitzer (33)	Kaninchen	DMBA	100 jeden 2. Tag	1, 79 mg/kg 3x wöchentlich. s. c.	Förderung
Zachariae u. M. (42)	Mäuse	DMBA	0, 5 ml einer 0, 25% Lösung 2x wöchentlich	200 mg/kg 1x wöchentlich. lokal	Hemmung
Baserga - Shubik (5)	Mäuse	MC	0, 3% in Azeton 2x wöchentlich.	25 mg/kg 6x wöchentlich. i. p.	Hemmung
Engelbreth-Holm u. M. (5)	Mäuse	DMBA	0, 05 ml einer 0, 5% Lösung in Benzol	10 mg/kg tgl. intraperiton.	Hemmung
Ghadially, Green (12)	Mäuse	DMBA	2 Tropfen einer 0, 2% - Lösg. in 2% Paraffin in Azeton 2x wöchentlich	2 Tropfen einer Suspension von 1 12, 5 mg/ml Cortison 5x wöchentlich lokal	Hemmung

Erklärung der Abkürzungen: MC = Methylcholanthren
 DMBA = 9, 10-Dimethyl-12-Benzanthrazen
 s. c. = subkutan
 i. p. = intraperitoneal

betrug nach 28 Tagen nach der Implantation 3,14 g, wogegen die Tumoren der cortisonbehandelten Tiere nur 0,39 g wogen. Noch deutlicher war der Unterschied nach 30 Tagen: 5,74 g Tumorgewicht bei den unbehandelten und 0,764 g bei den cortisonbehandelten Mäusen. Jedoch nicht nur in dem Tumorgewicht, sondern auch in dem makroskopischen wie mikroskopischen Bild waren wesentliche Unterschiede zu erkennen. Das Tumorfsegment wurde bei den unbehandelten Mäusen deutlich inmitten des nach der Autopsie mit Formalin fixierten Gewebes gesehen, während es bei den mit Cortison behandelten Mäusen schwierig war, den Tumorknoten zu identifizieren. 72 Stunden nach der Implantation begannen bei den unbehandelten Tieren in dem den Tumor umgebenden Gewebe neue Kapillargefäße zu sprossen. Nach 4 bis 7 Tagen wuchsen Tumorknospen in das angrenzende Gewebe, und nach 10 Tagen hatte eine beträchtliche Invasion von Tumorzellen in das gesamte umgebende Gewebe stattgefunden. Bei den cortisonbehandelten Mäusen war eine unzusammenhängende, intensiv eosinophile Membran, degeneriertem oder nekrotischem Kollagen vergleichbar, in dem an das Tumorfsegment angrenzenden Gewebe vorhanden. In den Kontrollen wurde diese Membran nur gelegentlich gesehen, und sie war auch dann in ihrer Stärke beträchtlich geringer als in den cortisonbehandelten Tieren. In den ersten Wochen waren, wenn überhaupt, nur sehr wenige neue Kapillaren in dem Gewebe um das Tumorphantat festzustellen. Der Tumor sproßte weniger in das umgebende Gewebe als in den Kontrollen. In den von der eosinophilen Membran abgegrenzten Gebieten wurde keine Tumorzelle gefunden.

Es ist in zahlreichen Untersuchungen festgestellt worden, daß eine den Gesamtorganismus treffende Stress-Situation, wie sie z. B. durch Infektionen, Intoxikation, nervöse Erschöpfung oder Unterernährung hervorgerufen wird, die Proliferation von entzündlichem Granulationsgewebe hemmen kann. Ebenso wurde gefunden, daß diese Wirkung von allgemeinem Stress, dem sogenannten "Systemic-Stress", wenigstens zum großen Teil durch die sogenannten "Adaptationshormone", zu denen auch das Cortison gehört, vermittelt wird. Es ist ferner sichergestellt, daß zwischen Krebswachstum und Entzündung nahe Beziehungen bestehen. Die infiltrierende Krebszelle z. B. ruft ganz charakteristische Veränderungen im Gewebe des Wirts hervor. Diese entzündliche Stromareaktion, die man auch als Manifestation eines lokalen Stress ("Topical-Stress") ansieht, ist sogar für die Entwicklung des Geschwulstgewebes unentbehrlich, da die sonst autonome Krebsgeschwulst hinsichtlich ihrer Stromastruktur und ihrer Blutversorgung vom Wirt abhängig ist. Auch die verschiedentlich beobachtete Tumorchemmung durch Entzündung (Erysipel beim Menschen!) weist auf die engen Beziehungen zwischen Tumor und Entzündung hin.

Die Adaptationshormone (z.B. ACTH, Corticoide, somatotropes Hormon = STH), die die Widerstandsfähigkeit des Gesamtkörpers gegen allgemeinen Stress so weitgehend beeinflussen, können auch die Gewebsresistenz gegen entzündungsfördernde oder nekrotisierende Stoffe außerordentlich wirksam beeinflussen. Beim Geschwulstträger sind nun sowohl die Reaktion des Gesamtkörpers als auch die des unmittelbar an das Neoplasma grenzenden Gewebes für die Widerstandsfähigkeit gegen Tumoren von Wichtigkeit.

Diese Überlegungen veranlaßten H. Selye (35), den Einfluß von Cortison, STH und einer Kombination beider Drogen auf transplantierte Tiertumoren zu untersuchen. Er benützte den Walkertumor der Ratte und den Brustdrüsen-Krebs E 0771 der Maus. Bei den Versuchen mit dem Tumor E 0771 wurde zwar die Mortalität durch die Hormonbehandlung nicht wesentlich beeinflusst, die Tumorgewichte waren jedoch bei den mit Cortison behandelten Tieren bedeutend geringer als bei den nicht behandelten Tieren. STH änderte die Entwicklung der Geschwülste nicht bemerkenswert, neutralisierte jedoch den tumorhemmenden Effekt des Cortisons. Außerdem erzeugte Cortison eine bedeutende Milzatrophy, die durch gleichzeitige STH-Behandlung wiederum vermieden werden konnte. Eben solche Wirkungen des Cortisons wurden bei dem Walkertumor der Ratte gefunden: Cortison hemmte nicht nur das Wachstum des Tumors, sondern dämpfte auch den schädigenden Einfluß des Tumors auf den Gesamtkörper. Ebenso wurde durch Cortison deutlich die exsudatbildende Wirkung des Tumors eingeschränkt. Urbeantwortet blieb in der Arbeit von Selye (35) zunächst die Frage, ob dieser Cortisoneffekt durch direkte (örtliche) oder indirekte (allgemeine) Wirkungen des Hormons hervorgerufen wurde.

Zu diesem Zweck prüfte Selye in ergänzenden Versuchsreihen (36) die Wirkung von Cortisolazetat auf den Walkertumor der Ratte, indem er einmal das Hormon direkt in das Lumen des durch die "Granulombeuteltechnik" erzeugten neoplastischen Sackes und in einer anderen Gruppe von dem Neoplasma entfernt subkutan injizierte. In der Gruppe, in der das Hormon vom Tumor entfernt injiziert wurde, war die die Tumorentwicklung hemmende Cortisonwirkung weniger ausgesprochen. Selye kommt aufgrund dieser Ergebnisse zu der Ansicht, daß der antitumorale Effekt der Glukocorticoide anscheinend auf einer lokalen Wirkung beruht und nicht durch die allgemeine Stoffwechselwirkung der Hormone bedingt ist.

Auch T. Kuwata, Y. Yasumura und M. Kanisawa (23) kommen in ihrer Arbeit zu dem Ergebnis, daß das Wachstum eines homolog transplantierten Primärtumors durch Cortisonbehandlung unterdrückt werden kann,

ebenso wie auch Iversen (17) in seiner Arbeit über die Abhängigkeit der Metastasierung von den Corticosteroiden von einem wachstumshemmenden Cortisoneffekt auf alle verwendeten Primärtumoren berichtet.

Bei den von Kallenbach (19) durchgeführten Versuchen ließ sich hingegen kein statistisch zu sichernder Unterschied zwischen unbehandelten und cortisonbehandelten Tieren erkennen.

Von J. Nandi und H. A. Bern (28) wurde - entgegen den vorstehend mitgeteilten Versuchsergebnissen - eine das Tumorwachstum des homolog transplantierten Mäuse-Fibrosarkoms fördernde Corticosteroidwirkung festgestellt. Nach Ansicht der Autoren stimmt dieses Ergebnis mit der Beobachtung überein, daß bei einer Entfernung der Nebennieren eine Verlangsamung des Tumorwachstums eintritt. Möglicherweise liegt der im Vergleich zu anderen Autoren auffallende Unterschied der Ergebnisse in den unterschiedlichen Versuchsvoraussetzungen. Nandi und Bern (28) gonadektomierten sämtliche Versuchstiere. Ein Teil dieser Mäuse wurde außerdem einer Adrenalektomie unterzogen. Eine weitere Anzahl der Tiere wurde erst am 34. Tag nach der Transplantation des in diesen Versuchen verwendeten Mäuse-Fibrosarkoms adrenaletomiert. Ebenfalls erst am 34. Tag wurde mit der Cortisolazetatbehandlung in den verschiedenen Dosierungen begonnen. Am 50. Tag des Experimentes schließlich wurden die Tiere getötet und die Tumorgößen verglichen.

Diese Angaben machen klar, daß eine für diese Arbeit verwertbare Aussage über die Cortisonwirkung auf experimentell erzeugte Tiertumoren nicht zu machen ist.

H. P. Plenk, R. Fuson und F. M. Sorensen (30) transplantierten in ihren Experimenten das Neuroblastom C-1300 in ABC-Mäuse, das Mammakarzinom E 0771 in C 57 Bl-Mäuse und untersuchten die Wirkung von Cortison und ACTH alleine und in Kombination mit einer Röntgenbestrahlung. Die Röntgenbestrahlung bewirkte eine Überlebenszeit von 70 Tagen bei 23-55 % der Mäuse, während die meisten unbestrahlten Kontrolltiere bis zum 56. Tag tot waren. Die zusätzliche Gabe von ACTH oder Cortison ergab eine signifikante Erhöhung der Zahl der die Beobachtungsdauer von 70 Tagen überlebenden Versuchstiere. Die Autoren nehmen an, daß der Einfluß dieser Hormone auf die Lebensverlängerung der tumortragenden Tiere und auch auf die Hemmung der Metastasierung auf einer Veränderung des Strahleneffektes, etwa im Sinne einer Resistenzminderung des neoplastischen Gewebes gegen Röntgenstrahlen, beruht und nicht durch eine direkte Tumorstimmung hervorgerufen wird.

TABELLE 4: Cortisonwirkung auf homologe Tiertumoren

Autoren	Tierart	Tumoren	Cortison- dosierung	Beobachtete Wirkung
Antopol u. M. (2)	Mäuse	Karzinom 755	125 mg/kg pro Woche	Hemmung
H. Selye (35)	Ratten Mäuse	Walker-Tumor	15, 4 mg/kg täglich	Hemmung
		Mamma-Ca E 0771	66, 6 mg/kg täglich	
H. Selye (36)	Ratten	Walker-Tumor	30 mg/kg täglich	Hemmung
Kuwata u. M. (23)	Mäuse	Fructose-Sarkom	125 mg/kg alle 4 Tg.	Hemmung
Iversen (17)	Mäuse	Bagg-Zell-Ca AKA-Sarkom	50 mg/kg täglich	Hemmung
		Chondro-Sarkom DBA-Mamma-Ca AKA-Lympho-Sark.		
Kallenbach (19)	Ratten	Yoshida-Sarkom	5 mg/kg täglich	Keine Wirkung
Plenk u. M. (30)	Mäuse	Neuroblastom C-1300	12 mg/kg + Röntg. tägl.	Hemmung
		Mammakarzinom 15091-a Mammakarzinom E 0771	12 mg/kg ohne Röntg. tägl.	

5. Wie wirken die Corticosteroide auf die Metastasierungshäufigkeit von Tiertumoren ?

Während der Cortisoneffekt auf homolog transplantierte Geschwülste nicht übereinstimmend beurteilt wird, kommen fast alle Untersucher zu dem Ergebnis, daß Cortison auf die Metastasenbildung einen einwandfrei fördernden Einfluß ausübt.

So berichtet Bielka (8), der Mäusen eine Zellsuspension des Ehrlich-Ascites-Mäuse-Karzinoms intravenös injizierte, daß Cortison zu einer statistisch gesicherten Förderung der Metastasenbildung führte, die im Vergleich zu den Kontrolltieren 7 mal so groß war. Der Zeitpunkt der Metastasierung hingegen wurde bei diesen Untersuchungen nicht beeinflusst.

H. G. Iversen (17) untersuchte das gleiche Problem, jedoch unter anderen Versuchsbedingungen. Er ging von der Metastasierung eines transplantierten Primärtumors aus. Auch hierbei erhöhte Cortison den Prozentsatz der metastasenpositiven Tiere deutlich, und die Metastasen bei den cortisonbehandelten Tieren waren wesentlich ausgeprägter als bei den unbehandelten Kontrollen. Im Gegensatz zu Bielka (8) aber stellte Iversen (17) auch eine cortisonbedingte Beeinflussung des Zeitpunktes der Metastasierung fest. Bei den cortisonbehandelten Mäusen nämlich wurden Metastasen schon am 10. Tag nach der Primärtumortransplantation gefunden, während sie bei den unbehandelten Tieren - wenn überhaupt - erst nach dem 20. Tag auftraten.

Auch Lapis und Németh (24), die die Wirkung des Cortisons auf ein intravenös injiziertes Guérin-T 108-Karzinom prüften, kamen zu dem Ergebnis, daß die Cortisonbehandlung die Tumorgeneralisation und die Ausbildung von Metastasen vor allem in der Leber außerordentlich intensiviert.

Ahlström und Stormby (3) untersuchten 57 mit Ehrlich-Ascites-Mäuse-Karzinom beimpfte und mit Hydrocortison behandelte Hamster auf das Auftreten von Lungenmetastasen. Bei ungefähr der Hälfte der Tiere zeigte die histologische Untersuchung am 6. bis 7. Tag nach der Impfung Metastasen in den Lungen und manchmal auch in den mediastinalen Lymphknoten, wogegen keine Metastasen in den unbehandelten Tieren gefunden wurden. Auch von T. Kuwata, Y. Yasumura und M. Kanisawa (23) wird eine die Ausbildung von Metastasen fördernde Cortisonwirkung beschrieben. Neben einer im Vorstehenden schon beschriebenen Hemmung homolog transplanterter Tumoren fanden die Autoren ausgedehnte Metastasen in den Lungen und Nieren der Versuchstiere.

TABELLE 5: Die Wirkung von Cortison auf die Metastasierung

Autoren	Tierart	Tumor	Cortison-dosierung	Beobachtete Wirkung
Bielka (8)	Mäuse	Ehrlich-Ascites-Mäuse-Karzinom	25 mg/kg täglich	Förderung
Iversen (17)	Mäuse	Chondrosarkom	50 mg/kg täglich	Förderung
Lapis, Németh (24)	keine Angaben	Guérin- T 108-Karzinom	keine Angaben	Förderung
Ahlström, Stormby (3)	Hamster	Ehrlich-Ascites-Mäuse-Karzinom	16, 7 mg/kg vor der Transpl., dann 33, 4 mg/kg täglich	Förderung
Kuwata u. M. (23)	Mäuse	Fructose-Sarkom	125 mg/kg alle 4 Tg.	Förderung
Plenk u. M. (30)	Mäuse	Neuroblastom C-1300	12 mg/kg täglich	Keine Wirkung
			12 mg/kg + Rö. tägl.	Hemmung

Wie wir von H. P. Plenk, R. Fuson und F. M. Sorensen (30) erfahren, vermindert Cortison, wenn es zusätzlich zur Röntgenbestrahlung gegeben wird, das Auftreten von Halslymphknotenmetastasen bei Mäusen mit einem implantierten Neuroblastom C-1300. Bei unbestrahlten Tieren jedoch beeinflusste Cortison die Metastasierung dieses Malignoms nicht.

6. Ist die Wirkung von Cortison dosisabhängig?

Es ist sehr schwer, aus der uns zur Verfügung stehenden Literatur eine Dosisabhängigkeit der Cortisonwirkung auf Tiertumoren herauszuarbeiten, da die Angaben der Daten über das Tumorstadium von den einzelnen Autoren in verschiedenartiger Weise erfolgt und somit keine miteinander vergleichbaren Werte erhalten werden. Ebenso wirkt die Unterschiedlichkeit der verwendeten Tumoren und der benutzten Labortiere erschwerend bei der Beantwortung der in der Überschrift gestellten Frage. Auch sind die Versuchsvoraussetzungen, wie Adrenalektomie, Hypophysektomie, Gonadektomie, Röntgenbestrahlung usw. sehr unterschiedlich, so daß ein Vergleich der Endergebnisse in Abhängigkeit von den verwendeten Cortisondosen kaum möglich erscheint.

Trotzdem soll der Vollständigkeit wegen der Versuch einer Stellungnahme zu den erzielten Ergebnissen im Hinblick auf die in den Experimenten verwendeten Cortisondosierungen unternommen werden.

Aus den Arbeiten von H. Toolan (41), Mathe und Bernhard (27), Ahlström und Stormby (3) und Foley und Silverstein (11) über die Cortisonbeeinflussung heterotransplantierte Tumoren ergibt sich, daß Cortison bei jeder verwendeten Dosierung und bei jeder Tier- und Tumortypen einen fördernden Effekt auf die Angehänge wie auch auf das Wachstum der heterotransplantierte Tumoren selbst ausübt. Qualitative Unterschiede bestehen also nicht. Ein quantitativer Vergleich der Endergebnisse aber ist wegen der schon erwähnten Verschiedenartigkeit der einzelnen Versuche nicht möglich.

Bei der Beurteilung der Arbeiten über die Cortisonbeeinflussung chemisch induzierte Tiertumoren unter dem Gesichtspunkt der Abhängigkeit von den verwendeten Cortisondosen kommt man zu der Annahme, daß eine Wachstumsförderung der durch MC und DMBA erzeugte Tumoren bei allen benutzten Tierarten durch Cortison hervorgerufen wird, wenn es subkutan in Dosen bis zu 25 mg/kg Körpergewicht dreimal wöchentlich injiziert wird, wogegen eine deutliche Tumorstimmung bei lokaler und intraperitonealer Cortisonverab-

reichung in Mengen von 10 mg/kg Körpergewicht täglich und mehr zu beobachten ist.

Auch bei dem Literaturstudium über die Cortisonwirkung auf schon bestehende homolog transplantierte Tiertumoren wird eine Einheitlichkeit hinsichtlich der Versuchsbedingungen, der verwendeten Tiere und Tumoren vermißt. Ein quantitativer Vergleich der einzelnen Endergebnisse erscheint also auch hier nicht möglich.

Zwar haben Nandi und Bern (28) eine Dosenreaktionskurve für die Wirkung des Cortisols auf ein transplantiertes Mäuse-Fibrosarkom aufgestellt, da sie aber im Gegensatz zu fast allen anderen erwähnten Versuchen, in denen annähernd die gleichen Cortisondosierungen verwendet wurden, einen wachstumsfördernden Cortisoneffekt auf diesen Tumor fanden, liegt die Annahme nahe, daß diese Unterschiedlichkeit der Ergebnisse wohl mehr durch andere Faktoren, wie Tumorart, Tierart, Versuchsvoraussetzungen usw. als durch die Menge des verabreichten Cortisols begründet ist.

In der Mehrzahl der uns zur Verfügung stehenden Arbeiten über die Cortisonwirkung auf schon bestehende homologe Tiertumoren wird bei allen verwendeten Cortisondosierungen von einer Wachstumshemmung der Tumoren berichtet.

Kallenbach (19) hingegen konnte bei einer Cortisondosierung von 5 und 10 mg/kg Körpergewicht täglich intraperitoneal injiziert bei dem Yoshida-Sarkom der Ratte keine statistisch zu sichernden Unterschiede gegenüber den Kontrollgruppen feststellen. (Auch wir kamen, wie später noch ausführlich dargestellt, zu gleichen Ergebnissen.)

Ebenso stellten auch Plenk, Fuson und Sorensen (30) fest, daß eine Cortisondosierung von 0,25 mg täglich, oder bei einem Tiergewicht von 20 g : 12 mg/kg Körpergewicht pro Tag keine wachstumsbeeinflussende Wirkung zeigte. Die gleiche Cortisonmenge jedoch, zusätzlich zu einer Röntgenbestrahlung appliziert, führte zu einer signifikanten Hemmung des Tumorwachstums.

Wie bei der Heterotransplantation wurden auch bei den Untersuchungen über die Abhängigkeit der Metastasierung von einer Cortisonbehandlung weitgehend einheitliche Ergebnisse im Sinne einer Förderung erzielt. Lediglich die von Plenk, Fuson und Sorensen (30) gewählte Cortisondosierung von 12 mg/kg Körpergewicht täglich schien zu gering zu sein, um irgendeine Wirkung hervorzurufen. Bei zusätzlicher Applikation dieser Cortison-

menge zu einer Röntgenbestrahlung jedoch wurde von den Autoren eine Steigerung des die Metastasierung hemmenden Strahleneffektes beobachtet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Glukocorticoide auf alle heterotransplantierten Tumoren eine signifikante Förderung in allen verwendeten Dosierungen ausüben. Ebenso wird von allen Autoren, die eine Cortison-dosierung von über 12 mg/kg Körpergewicht täglich verwendeten, eine Förderung der Metastasierung transplantiierter Tumoren beschrieben.

Aus der Literatur über die Cortisonabhängigkeit der chemisch erzeugten Tumoren ist ein dosisbedingter quantitativer Unterschied in der Tumorentwicklung nicht zu ersehen. Die auffallenden qualitativen Unterschiede der Cortisoneffekte mögen in den unterschiedlichen Dosierungen und Verabreichungsarten des Hormons begründet sein, die hier sogar zu völlig gegensätzlichen Resultaten zu führen scheinen.

Die Angaben der Autoren, die sich mit einem eventuellen Cortisoneffekt auf homolog transplantierte Tiertumoren beschäftigt haben, lassen keine sichere Aussage über eine Abhängigkeit der Tumorentwicklung von der Cortisondosierung zu.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Material und Methode

In den eigenen Versuchen wurden weibliche und männliche, durchschnittlich 130 g schwere Albinoratten gleicher Zucht als Versuchstiere verwendet. Die Tiere wurden nach Geschlechtern getrennt unter gleichbleibenden Lebensbedingungen gehalten und mit einer Standardkost gefüttert.

Als Tumor wählten wir das Yoshida-Sarkom, welches 1943 in Nagasaki zum erstenmal von T. Yoshida bei einer von 20 Ratten beobachtet wurde, die in folgender Weise behandelt waren: Nach einer dreimonatigen Fütterungsperiode mit 4'-Amino-2,3'-dimethylazobenzol wurden die Tiere dreimal wöchentlich mit einer Kaliumarsenitlösung auf der Rückenhaut bepinselt. Nachdem die Behandlung der Tiere solcherart drei Monate durchgeführt worden war, wurde bei einer Ratte ein in das Skrotum wachsender Tumor festgestellt, der nach der Sektion eine Ausbreitung durch die Bauchhöhle zu den retroperitonealen Geweben zeigte. In der Bauchhöhle selbst wurde ein dicker milchiger Ascites gefunden, der eine Suspension von Tumorzellen darstellte. Es zeigte sich, daß dieser spontan aufgetretene Ascitestumor intraperitoneal injiziert als solcher und subkutan injiziert auch als solider Tumor an der Impfstelle fortlaufend weitergezüchtet werden konnte. Mikroskopisch bot der Tumor das Bild eines üblichen Rundzellensarkoms.

Um über für unsere Versuche ausreichendes Tumormaterial zu verfügen, wurden etwa 0,5 ml eines 1 : 1 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Tumorzell-Ascites intraperitoneal auf Stammtiere übertragen, die zum Zwecke einer Resistenzminderung ihres Organismus 2 Tage vor der Transplantation des Yoshida-Sarkoms mit einer einmaligen Röntgendosis von 200 r bestrahlt worden waren. Wenn ein stattgehabtes Tumorwachstum deutlich bei äußerer Inspektion der Tiere zu erkennen war, wurden die Tiere getötet und der Tumorzell-Ascites nach Eröffnung des Abdomens unter sterilen Kautelen entnommen. Der so gewonnene Ascitestumor wurde wiederum 1 : 1 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und den Versuchstieren in Mengen von je 0,1 ml (entspricht etwa 12 Mill. Zellen) subkutan in die Bauchhaut der linken Flanke überimpft.

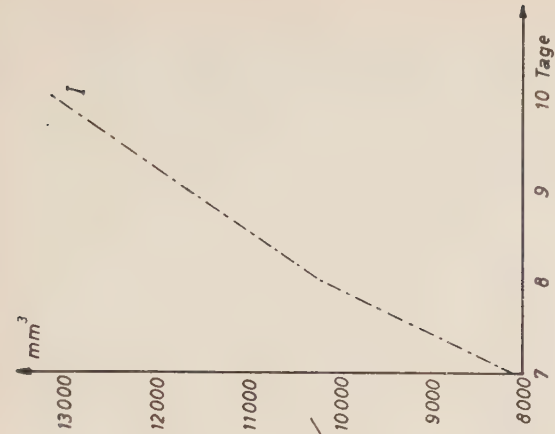
Das Tumolvolumen errechneten wir in Anlehnung an die Ellipsoidformel von Banzer (4) aus den mit einer Spezialschiebelehre ermittelten Werten für den Längen-, Breiten- und Tiefendurchmesser der Geschwulst

$(G_t = \frac{L_t \cdot B_t \cdot T_t}{2})$). Außerdem wurde das Tumorgewicht bei Versuchsende mit einer Analysenwaage ermittelt und von dem in seinem längsten Durchmesser durchschnittenen Tumor ein Stempelabdruck angefertigt. Diese von K. H. Schmidt (Arzneimittelforsch. 4, 146 (1954)) empfohlene Dokumentation erlaubt eine sichere Beurteilung des Geschwulstdurchmessers und läßt gleichzeitig eine eventuelle zentrale Nekrotisierung erkennen. Perforierte Tumoren wurden wegen der Möglichkeit einer Spontanheilung infolge hinzukommender Infektion aus dem Versuch genommen (Luther (26), Grüssner u. M. (14)). Fortlaufende Gewichtskontrollen gaben einen Anhalt für eventuelle Veränderungen der allgemeinen Stoffwechsellaage.

Um die Verhältnisse in der Klinik der Tumoren entsprechend zu kopieren, ließen wir die transplantierten Tumoren einer jeden Tiergruppe bis zu einer definierten Durchschnittsgröße x wachsen. Dann begann die sich über 10 Tage erstreckende Versuchsperiode. Während dieser Zeit injizierten wir den Tieren intramuskulär abwechselnd in den rechten und linken Oberschenkel Prednison, ein Präparat, welches die Wirkung der natürlich vorkommenden Hormone um ein Vielfaches übersteigt, so daß es wesentlich geringer dosiert werden kann. Das Hormon wurde in unseren Experimenten in folgenden Dosierungen appliziert: Gruppe II: 0,5 mg/kg Körpergewicht täglich, Gruppe III: 1 mg/kg Körpergewicht täglich, Gruppe IV: 2 mg/kg Körpergewicht täglich, Gruppe V: 3 mg/kg Körpergewicht täglich. In der Gruppe I sind die tumortragenden Tiere zusammengefaßt, die nicht mit Prednison behandelt wurden. Bei den in unseren Versuchen verwendeten Prednison dosierungen entspricht die Menge von 1 mg/kg Körpergewicht täglich etwa den in der Klinik bei akuter Indikation zur Anwendung kommenden Dosen (60 bis 100 mg pro die).

2. Versuchsergebnisse

Die Ergebnisse unserer tierexperimentellen Untersuchungen sind in der Weise dargestellt, daß das in der zehntägigen Versuchsperiode stattgefundene durchschnittliche Tumorwachstum jeder Tiergruppe in den folgenden Abbildungen 2 - 6 graphisch wiedergegeben wird. Ausgegangen wird hierbei von der am ersten Versuchstag bestehenden Tumorgroße $x \approx 1$ ccm. Zur Dokumentation der Streubreite der gefundenen Tumor-Größenzunahmen jeder einzelnen Versuchsgruppe sind jeweils das maximale und minimale Tumorwachstum dieser Gruppen dargestellt. In der Abbildung 7 sind die mittleren Tumor-Größenzunahmen der Gruppen I - V zusammengestellt. Jede Kurve repräsentiert das Tumorwachstum in mm^3 .



I = maximales Tumorwachstum
 II = minimales Tumorwachstum
 III = Kurve der Mittelwerte

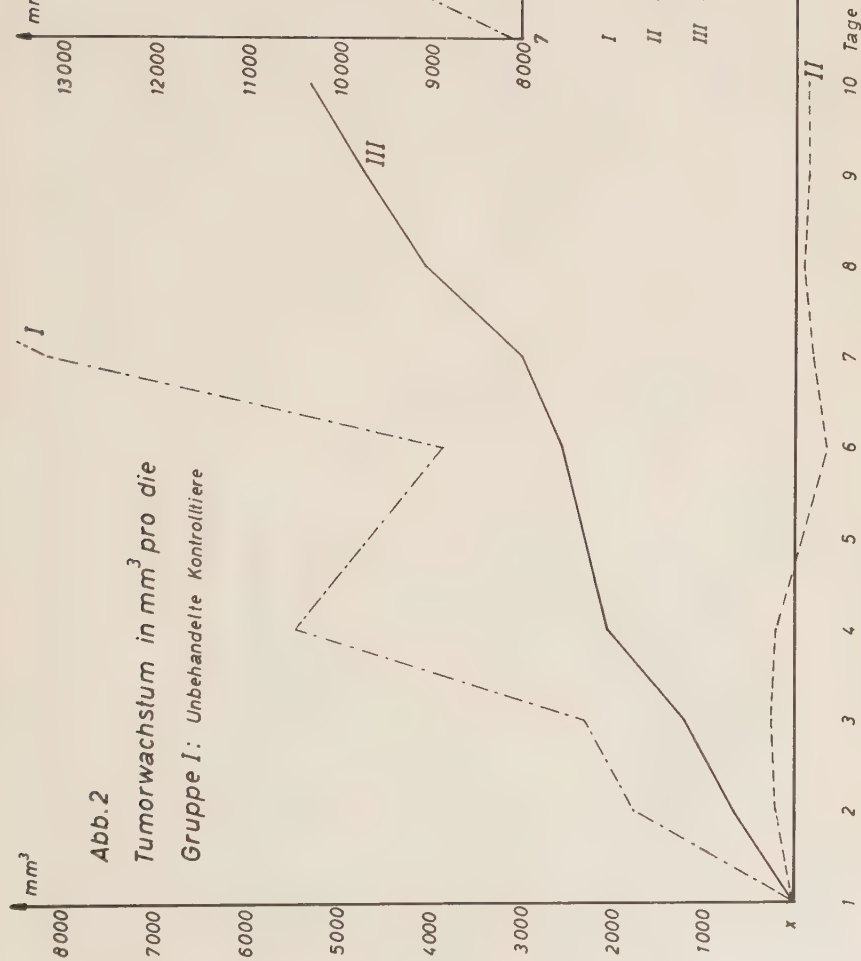
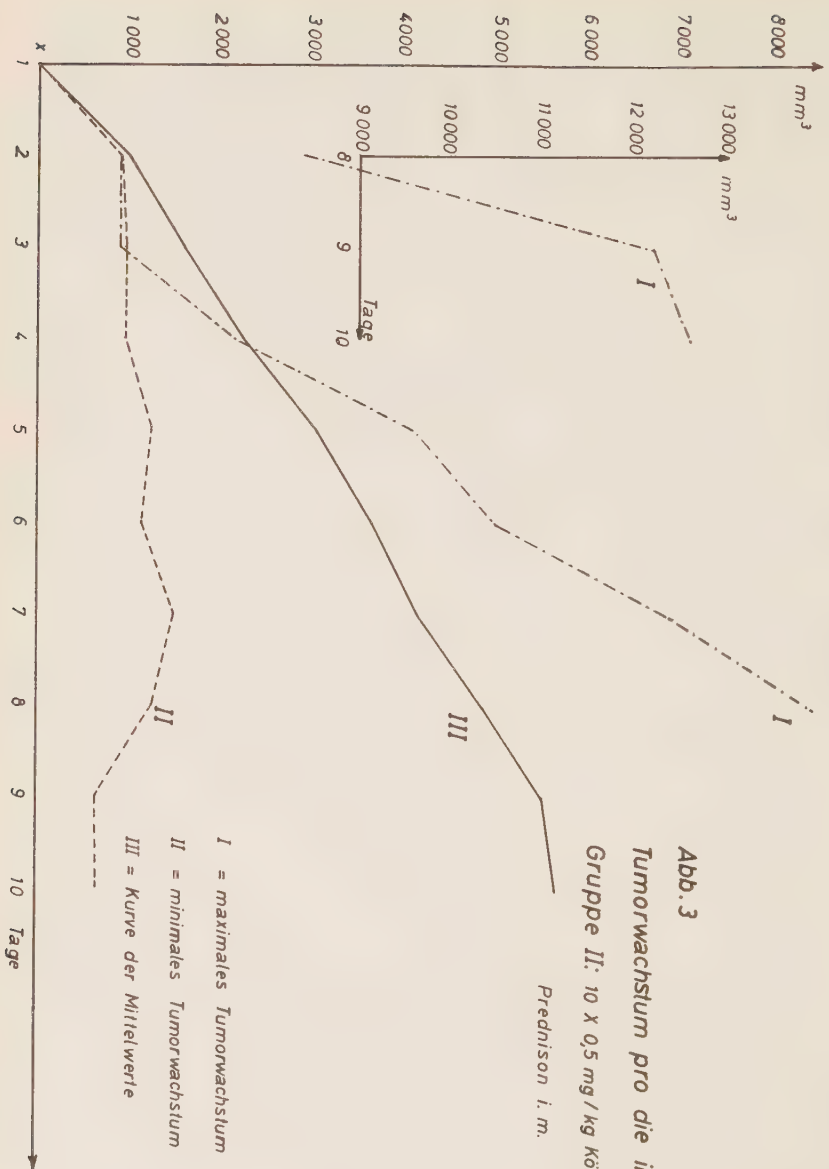
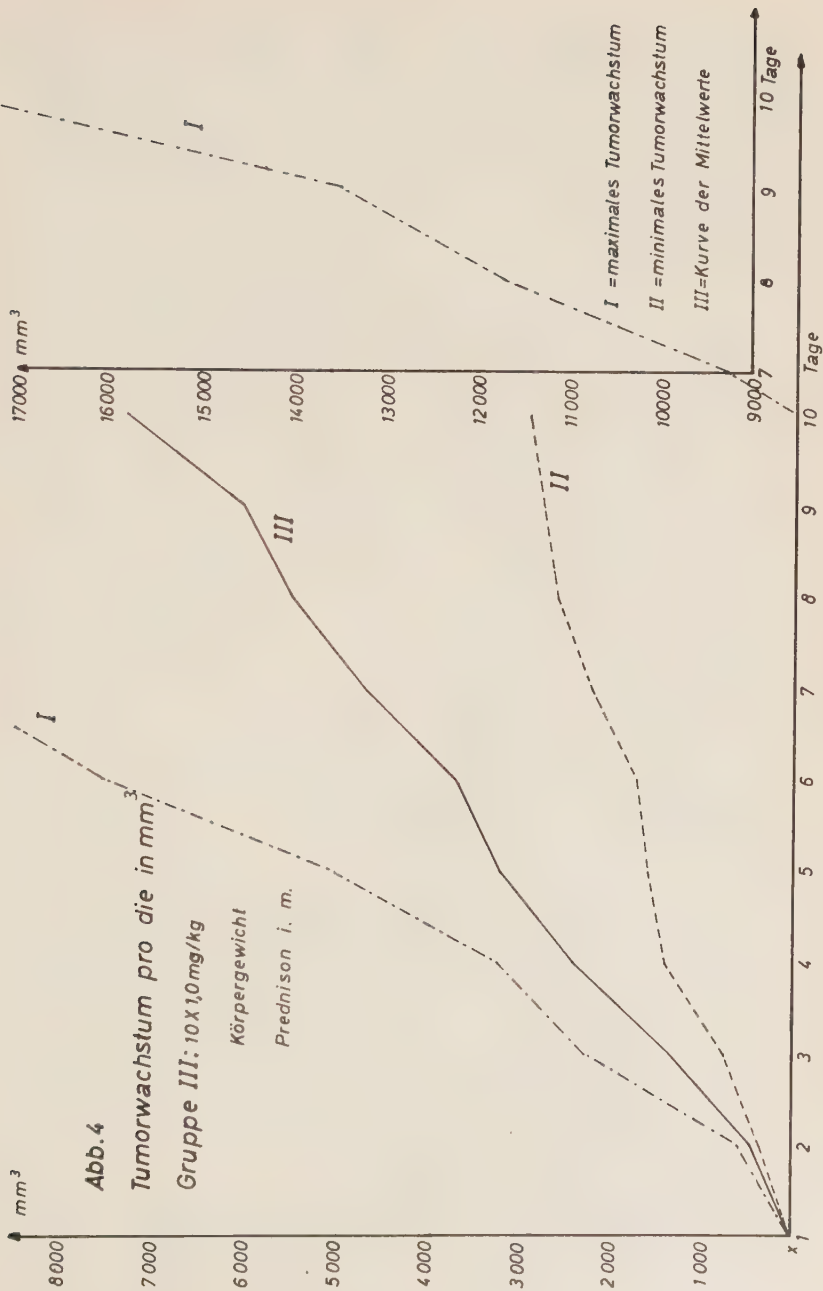
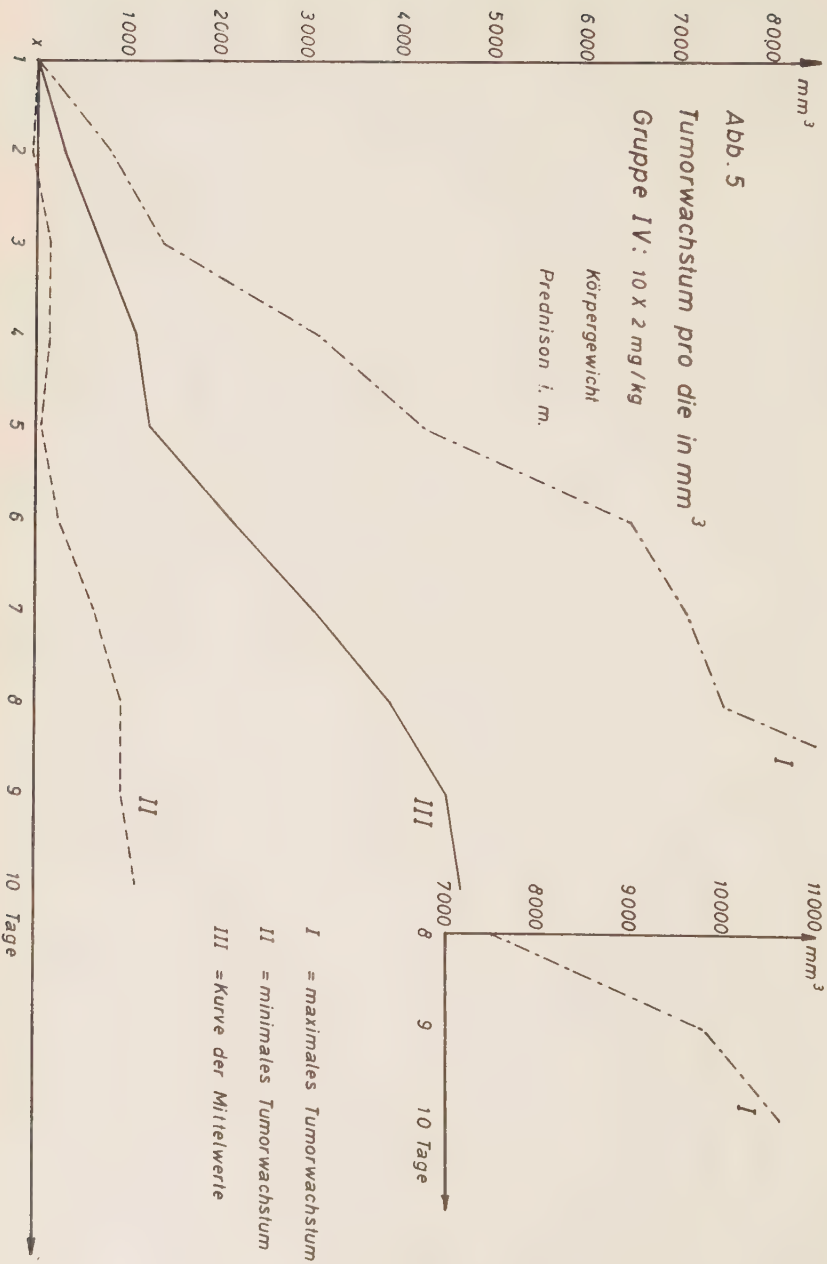


Abb. 2
 Tumorwachstum in mm³ pro die
 Gruppe I: Unbehandelte Kontrolltiere







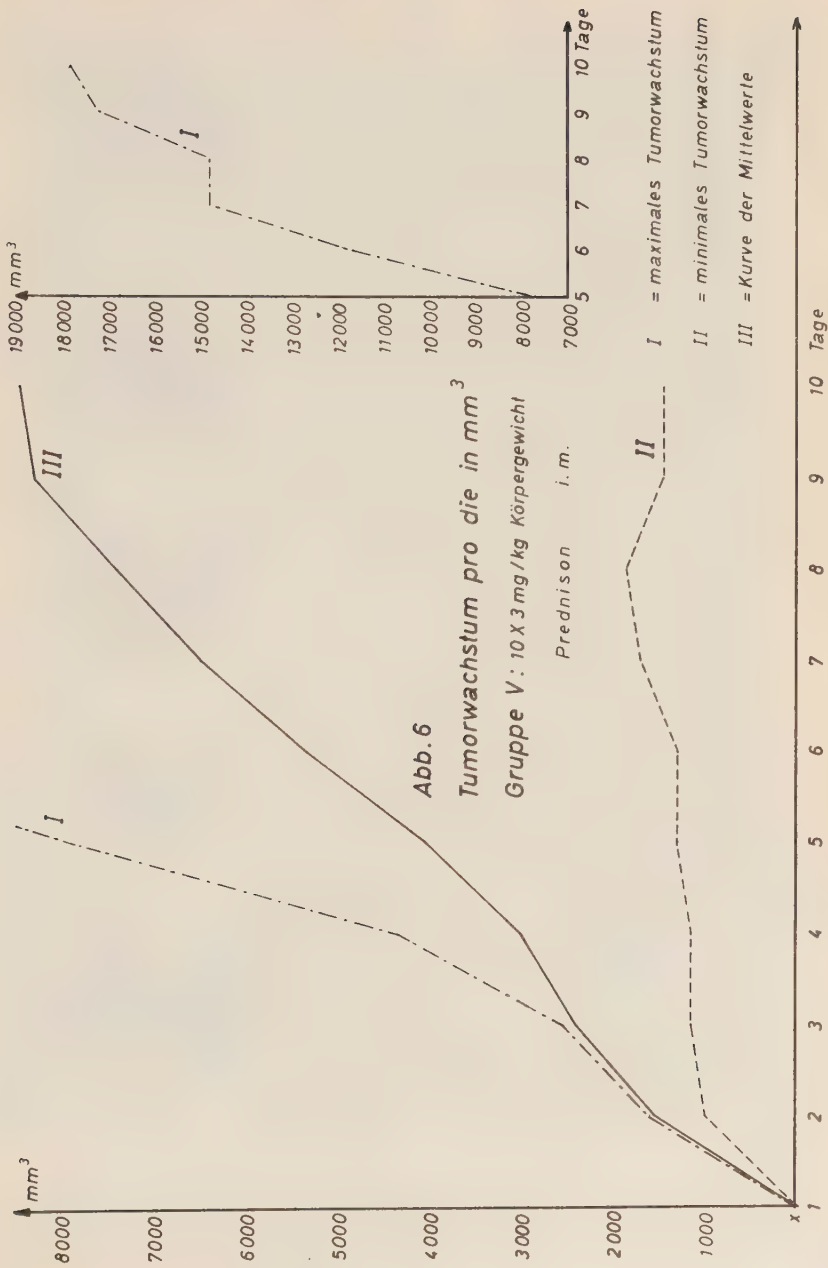


Abb. 7
 Graphische Darstellung des
 mittleren Tumorstadiums
 der Gruppen I - V pro die in mm^3

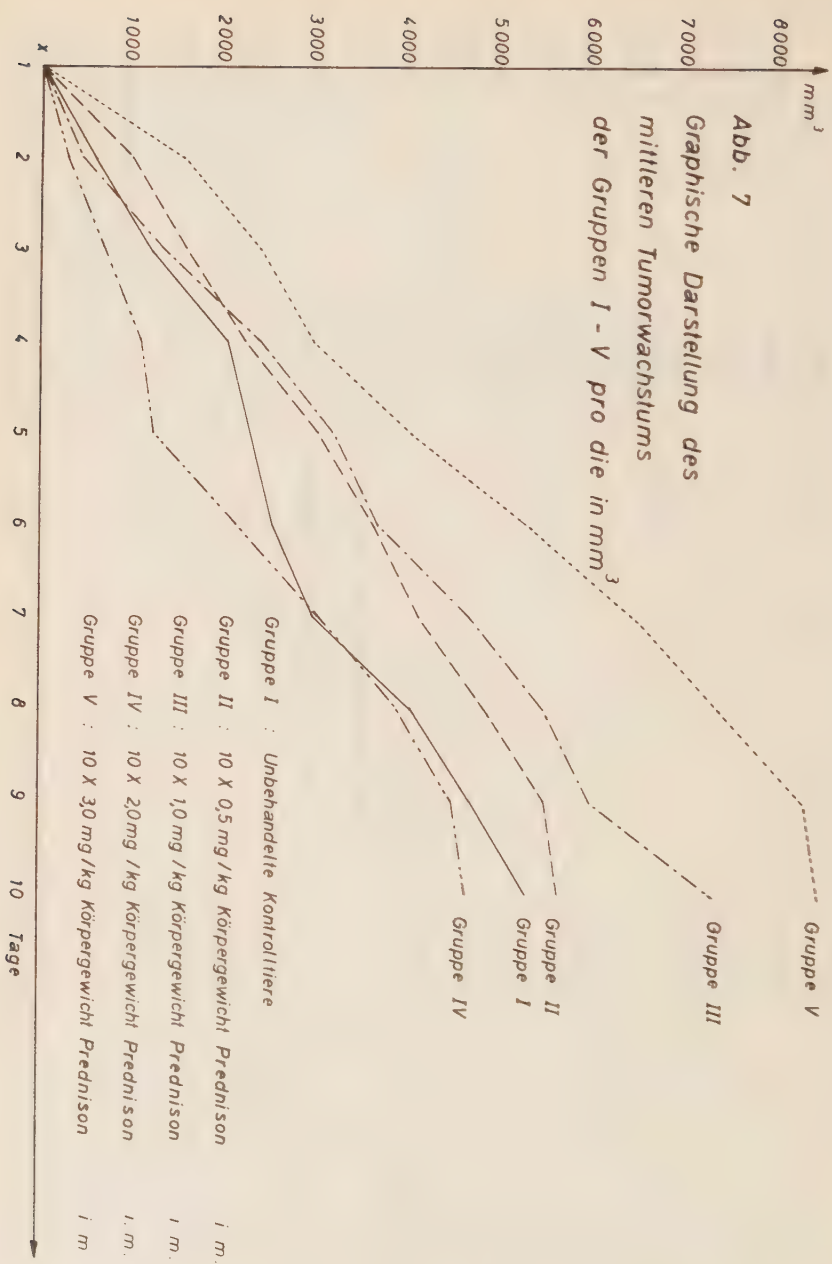
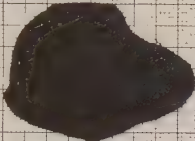
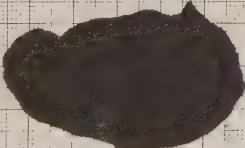


Abbildung 8: Stempelabdrücke der der mittleren Tumorgroße
entsprechenden Tumoren.

	Gruppe I: Unbehandelte Kontrolltiere mittleres Tumolvolumen: 6309 mm^3
	Gruppe II: $10 \times 0,5 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht Prednison i. m. mittleres Tumolvolumen: 6645 mm^3
	Gruppe III: $10 \times 1,0 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht Prednison i. m. mittleres Tumolvolumen: 8295 mm^3
	Gruppe IV: $10 \times 2,0 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht Prednison i. m. mittleres Tumolvolumen: 5649 mm^3
	Gruppe V: $10 \times 3,0 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht Prednison i. m. mittleres Tumolvolumen: 9454 mm^3

Zur optischen Darstellung der Tumorgrößen werden in der Abbildung 8 Stempelabdrücke wiedergegeben, die aus den der Durchschnittsgröße einer jeden Gruppe entsprechenden Tumoren angefertigt wurden. Diese solcherart dargestellten Tumoren entsprechen der Summe der definierten Anfangsgröße bei Versuchsbeginn ($x \approx 1 \text{ cm}$) und der mittleren Größenzunahme während der zehntägigen Versuchsperiode.

Es zeigt sich, daß in allen Gruppen während der zehntägigen Versuchsperiode ein beträchtliches Tumorwachstum stattfand. Die durchschnittliche Größenzunahme der Tumoren der unbehandelten Tiere betrug 5309 mm^3 , wogegen das mittlere Tumorwachstum der hormonbehandelten Tiere mit 5645 mm^3 in der Gruppe II, 7295 mm^3 in der Gruppe III und 8454 mm^3 in der Gruppe V über dem Durchschnittswert der Kontrolltiere lagen. Da die mittlere Größenzunahme der Tumoren in der Gruppe IV mit 4649 mm^3 jedoch unter dem Wert der unbehandelten Versuchstiere lag, wird von vornherein die Annahme eines sich mit steigender Cortisondosis vermehrenden Tumorwachstums in Frage gestellt. Darüber hinaus erwies sich der zunächst auffällig erscheinende wachstumsfördernde Einfluß des Prednisons (Gruppe V) als statistisch nicht signifikant. Diese Ergebnisse bestätigen die Untersuchungen Kallenbachs (19).

Zur statistischen Berechnung ermittelten wir zunächst aus der Summe aller Einzelwerte (Σx) den Mittelwert $\bar{x}$. Dann errechneten wir die Standardabweichung σ nach der Formel

$$\sigma = \sqrt{\frac{x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{n}}{n - 1}}$$

wobei n der Tierzahl entspricht. Daraus ergibt sich dann der mittlere Fehler des Mittelwertes:

$$\bar{x} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Eine statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn sich beim Vergleich der Mittelwerte Unterschiede ergaben, die den Bereich des dreifachen mittleren Fehlers überschritten (Haas (15)).

3. Diskussion der Versuchsergebnisse

Die meisten Untersucher der Frage, in welcher Weise Cortison auf das Wachstum homolog transplanterter Tumoren wirkt, haben eine teilweise oder vollkommene Hemmung des Tumorwachstums durch dieses Hormon beschrieben. Der Mechanismus einer solchen Hemmung jedoch scheint sehr kompliziert und in seinen einzelnen Faktoren noch nicht genau abgrenzbar zu sein. Er könnte bestehen in einem direkten toxischen Effekt auf die Krebszelle, in einer Veränderung der Gefäße und des Stromas in den Tumoren oder in einer gehemmten Vaskularisation durch das Bindegewebe des Wirtes.

Da diese Beobachtungen einer hemmenden Beeinflussung des Wachstums homologer Tiertumoren durch Cortison sich fast ausschließlich auf erst in der Entwicklung befindliche Tumoren, die ja zum Zwecke einer Stromabildung eine entzündliche Mesenchymreaktion hervorrufen müssen, bezieht, war bei unseren Experimenten nicht in gleicher Weise ein tumorhemmender Cortisoneffekt zu erwarten. Denn die Hormonbehandlung setzte erst ein, nachdem der homolog transplantierte Tumor schon eine bestimmte Größe erreicht hatte. Bei Beginn der Hormonbehandlung stand somit dem Tumor schon ein ausreichendes Stroma und Kapillarnetz zur Verfügung, so daß die Autonomie des Geschwulstwachstums ungehemmt zur Entfaltung kommen konnte. So wurde auch bei unseren Untersuchungen eine cortisonbedingte Wachstums hemmung des Yoshida-Sarkoms der Ratte nicht offenbar. Es konnte aber auch keine signifikante Wachstumsförderung durch Cortison gegenüber den unbehandelten Kontrollen nachgewiesen werden. Selbst der auffallendste Unterschied der Tumor-Größenzunahmen zwischen den unbehandelten Kontrolltieren und den Tieren der Gruppe V (3 mg Prednison pro kg Körpergewicht täglich) lag innerhalb der dreifachen mittleren Fehlerbreite. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Untersuchungen von Kallenbach (19), so daß gesagt werden muß, daß eine cortisonbedingte Wachstumsbeeinflussung des Yoshida-Sarkoms der Ratte bei der vorliegenden Versuchsanordnung nicht nachgewiesen werden kann. Ebenso konnte bei unseren Untersuchungen demnach eine Abhängigkeit der erzielten Wirkung von der verwendeten Prednison dosis nicht festgestellt werden.

Diese Feststellungen stehen zu den Ergebnissen anderer Autoren in gewissem Widerspruch. Dieser Widerspruch ist jedoch nur ein scheinbarer, da wir eine direkte Beeinflussung des Tumorwachstums durch Cortison nicht für wahrscheinlich halten. Wir sind vielmehr der Meinung, daß ein als cortisonbedingte Tumorremission gedeutetes Kleiner- und Weicherwerden der Tumoren auf eine durch den antiphlogistischen, antiexsudativen und antiallergischen Cortisoneffekt begründete Unterdrückung der Begleitentzündung zurückzuführen ist.

Die von Nandi und Bern (28) beobachtete fördernde Tumorbeeinflussung durch Cortison läßt sich zu einem Vergleich mit unseren Ergebnissen nicht heranziehen, da in diesen Untersuchungen die Tiere adrenaletomiert und gonadektomiert wurden.

Da wir eine Beeinflussung des Yoshida-Sarkoms der Ratte durch Glukocorticoide nicht nachweisen konnten, und auch aufgrund der vorliegenden Literatur keine sichere Aussage über eine direkte tumorbeeinflussende Cortisonwirkung gemacht werden kann, müssen wir bei der Behandlung tumorkranker Patienten mit Cortison zur Zurückhaltung mahnen. In dieser Einstellung werden wir bestärkt einmal durch die Tatsache, daß die Cortisonempfindlichkeit der einzelnen menschlichen Tumoren noch nicht hinreichend bekannt ist und andererseits tierexperimentell nachgewiesen wurde, daß Cortison die Anzahl der im Blute kreisenden Tumorzellen vermehrt und somit die Ansiedlung dieser Geschwulstemboli begünstigt (Iversen (17)). Daher sind wir der Ansicht, daß man sich in der Klinik der Tumoren vorwiegend bei Patienten mit einwandfrei chirurgisch wie auch radiologisch incurablen Tumoren die günstigen, jedoch nur symptomatischen Cortisoneffekte, wie Anregung des Appetits, Schmerzlinderung und eine gewisse Euphorisierung, zunutze machen sollte.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von der Verwendung des Nebennierenrindenhormons Cortison in der Klinik der Tumoren wird in der vorliegenden Arbeit über die Wirkungen dieses Hormons auf transplantierte oder durch ein Kanzerogen induzierte Tiertumoren berichtet.

Während bei heterologen Implantationstumoren das Angehen dieser Tumoren durch Cortison deutlich begünstigt, ja teilweise sogar erst ermöglicht wird, ist eine derartige Aussage über den Cortisoneffekt bei der Transplantation homologer Tiertumoren wegen der zumeist auch ohne Cortisonbehandlung sehr hohen Angehate homologer Tumortransplantationen nicht zu machen. Bei dem weiteren Wachstum heterolog transplanzierter Tiertumoren wird von sämtlichen in dieser Arbeit aufgeführten Autoren ein wachstumsfördernder Cortisoneffekt beobachtet.

Widersprechend sind die Ergebnisse der Untersuchungen über den Einfluß des Cortisons auf durch Kanzerogene erzeugte Tumoren, was möglicherweise durch die Unterschiede in den in den einzelnen Experimenten verwendeten Cortisondosierungen und -verabreichungen zu erklären ist.

Auch bei den homologen Tiertumoren werden hinsichtlich der Wachstumsbeeinflussung keine einheitlichen Feststellungen getroffen. Einheitlich aber wird gefunden, daß Cortison auf die Metastasenbildung einen einwandfrei fördernden Einfluß ausübt.

Bei Beantwortung der Frage der Dosisabhängigkeit der Cortisonwirkung auf experimentell erzeugte Tiertumoren werden die von den einzelnen Untersuchern angegebenen Werte miteinander verglichen. Da jedoch die Untersuchungsvoraussetzungen und die Angabe der Ergebnisse in den einzelnen Arbeiten sehr unterschiedlich sind, ist eine exakte Klärung der Frage aus dem Schrifttum nicht möglich.

In den eigenen Untersuchungen kann weder eine das Wachstum des Yoshida-Sarkoms der Ratte hemmende noch fördernde Cortisonwirkung gefunden werden. Ebenso wenig lassen unsere Untersuchungsergebnisse eine Aussage über eine eventuelle Dosisabhängigkeit der Cortisonwirkung zu.

Die gelegentlich geäußerte Annahme einer direkten Tumorbeeinflussung durch Corticosteroide in der Klinik im Sinne einer Wachstumshemmung wird durch unsere Ergebnisse nicht gestützt. Wir sind vielmehr der Ansicht, daß ein eventuelles Kleiner- und Weicherwerden der Tumoren auf den durch den

antiphlogistischen, antiexsudativen und antiallergischen Cortisoneffekt hervorgerufenen Wegfall der Begleitentzündung zurückzuführen ist. Auf die sich aus den Tierexperimenten ergebenden Konsequenzen für die Corticoidbehandlung bösartiger Tumoren in der Klinik wird abschließend hingewiesen.

+

VI. LITERATUR

1. Anglesio, E.,
Pelocchino, A. M. : Min. Med. 49, 3854-3862 (1958)
2. Antopol. W., Glaubach, S.,
Graff, S. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 86, 364 (1954)
3. Ahlström, Stormby: Acta Path. Scand. 42, 15 (1957)
4. Banzer, B. : Z. Krebsforschg. 49, 443 (1959)
5. Baserga-Shubik, Engel-
breth-Holm, Asboe-Hansen: zit. Rosenkilde, H. u. M.,
Klin. Wschrft. 33, 582 (1955)
6. Becker, W., Knick, B.,
Lorenz, W., Matzker, J. : Zschrft. f. Laryng. Rhin. Otol. 35, 2:77 (1956)
7. Becker, W., Knick, B.,
Lorenz, W., Matzker, J. : Die Medizinische 41, 1462-1474 (1956)
8. Bielka, H. : Dtsch. Ges. Wesen 10, 1111 (1955)
9. Buttenberg, D. : Geburtshk. u. Frauenhk. 19, 4:308-325 (1959)
10. Buttler u. M. : Arch. Exper. Path. u. Pharm. 236, 273 (1959)
11. Foley, Silverstein: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 77, 713 (1951)
12. Ghadially, Green: zit. Rosenkilde, H. u. M., Klin. Wschrft. 33,
582 (1955)
13. Gorsuch, G. E. : Ann. Int. Med. 49, 454-459 (1958)
14. Grüssner, G., Wieland, H. : Strahlentherapie 100, 241 (1956)
15. Haas, E. : Arch. Ohren- usw. Heilk. u. Z. Hals- usw.
Heilk. 174, 336-344 (1959)
16. Heilmayer, L. : Dtsch. med. Wschrft. 84, 47:2134 (1959)
17. Iversen, H. G. : Acta Path. Scand. 41, 273 (1957)
18. Jessiman, A. G., Matson,
D. D., Moore, F. D. : N England J. Med. 261, 24:1199-1207 (1959)
19. Kallenbach, H. : Med. Klinik 54, 521 (1957)
20. Kallenbach, H. : Med. Klin. 54, 1953 (1959)

21. Kanematsu, S. u. M. : Cancer Research 10, 244 (1950)
22. Kinsell, L. W. : Journ. of the Intern. College of Surg. 21, 230-235 (1954)
23. Kuwata, T., Yasumura, Y.,
Kanisawa, M. : Nature 182, 1678 (1958)
24. Lapis, K., Németh, L. : Brit. Journ. of Cancer 10, 104 (1958)
25. Lemon, H. E. : Cancer (Philadelphia) 12, 93 (1959)
26. Luther, W. : Strahlentherapie 73, 671 (1944)
27. Mathe, Bernhard : Compt. Rend. Soc. Biol. 110, 1768 (1956)
28. Nandi, J., Bern, H. A. : Cancer Research 18, 790 (1958)
29. Parkon, Babes, Petrea : Presse méd. 65, 1530 (1957)
30. Plenk, H. P., Fuson, R.,
Sorensen, F. M. : Radiology 72, 75-80 (1959)
31. Rosenkilde, H.,
Küchmeister, H. : Klin. Wschrft. 33, 582 (1955)
32. Schnitzer, A. : Oncologia 9, 301 (1956)
33. Schnitzer, A. : Oncologia 11, 104-112 (1958)
34. Selye, H. : Stress, Montreal 1950, Ann. Rep. 1951
35. Selye, H. : Zschrft. f. Krebsforschg. 60, 332 (1955)
36. Selye, H. : Oncologia 11, 193 (1958)
37. Siegenthaler, W., Keiser,
G., Zollinger, H. U. : Zschrft. klin. Med. 155, 568-601 (1959)
38. Stich, Bauer : Lehrb. d. Chir., 16./17. Aufl., 193 (1959)
39. Sulzberger, Herman u. M. : Proc. Soc. Exper. Biol. 82, 673 (1953)
40. Tonutti, E., Hornykiewitsch,
Sohre, W. : Strahlentherapie 90, 429 (1953)
41. Toolan, H. : Cancer Research (13, 389) (1953)
42. Zachariae, L.,
Asboe-Hansen, G. : Cancer Res. (Chicago) 18, 822 (1958)

Für die freundliche Unterstützung, die mir bei meiner Arbeit in der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Universität Mainz gewährt wurde, möchte ich an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Leicher und Herrn Privatdozent Dr. Haas herzlich danken. Außerdem gilt mein besonderer Dank Fräulein Döring, die mir wertvolle Hilfe bei den Tierexperimenten bot.

LEBENS LAUF

Am 15. Juli 1935 wurde ich, Gundolf Köhler, als Sohn des Zahnarztes Richard Köhler und seiner Ehefrau Martha, geb. Hesse, in Siegen geboren.

Vom 1. Oktober 1941 ab besuchte ich die Volksschule in meinem Heimatort Kaan-Marienborn, Kreis Siegen, bis ich zu Ostern des Jahres 1946 nach bestandener Aufnahmeprüfung zur Amtsrealschule Kreuztal überwechselte. Hier legte ich im Jahre 1952 die Prüfung der "Mittleren Reife" mit Erfolg ab. Seitdem besuchte ich die Staatliche Aufbauschule in Hilchenbach, wo ich im Jahre 1955 die Reifeprüfung bestand.

Mein Universitätsstudium begann ich im Sommersemester 1955 an der Philipps-Universität in Marburg. Hier war ich neben meinem Fachstudium während des Sommersemesters 1956 und des Wintersemesters 1956/57 in der Studentenselbstverwaltung als Fachschaftsleiter der Fachschaft Medizin und als Presse referent des AStA tätig.

Seit dem Sommersemester 1957 nun besuche ich die Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Hier bestand ich am 12. März 1958 die "Ärztliche Vorprüfung". Im Sommersemester 1958 ließ ich mich auch noch in der Zahnmedizinischen Fakultät einschreiben, da ich es für die Erreichung meines Berufszieles, Kiefer- und Gesichtschirurgie, für wesentlich erachte, auch in das Fachgebiet der Zahnmedizin einen umfassenden Einblick zu erhalten. Am 13. März 1959 legte ich dann auch die "Zahnärztliche Vorprüfung" mit Erfolg ab.

Seither widmete ich mich ausschließlich dem klinischen Studium der Medizin und bestand am 25.1.1962 die "Ärztliche Prüfung". Jetzt führe ich das Studium der Zahnmedizin bis zur "Zahnärztlichen Prüfung" weiter, um mich dann nach Ableistung meiner Medizinalassistentenzeit der Spezialausbildung als Kiefer- und Gesichtschirurg widmen zu können.

